

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1933-1934

N° 1

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ACIDES CÉTONIQUES

ACTION DE QUELQUES-UNS D'ENTRE EUX
SUR LA
THIOGLYCOLANILIDE ET L'ACIDE THIOGLYCOLIQUE

THÈSE

Pour l'obtention
du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le 10 octobre 1933

PAR

Francis GAZEAU

JURY { MM. BOUGAULT..... *Président.*
FABRE..... *Professeur.*
FLEURY..... *Agrégé.*

R. PICHON ET R. DURAND-AUZIAS

ÉDITEURS

20, rue Soufflot, PARIS (V^e)

1933



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1933-1934

N° 4

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ACIDES CÉTONIQUES

*ACTION DE QUELQUES-UNS D'ENTRE EUX
SUR LA
THIOGLYCOLANILIDE ET L'ACIDE THIOGLYCOLIQUE*

THÈSE

Pour l'obtention
du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le octobre 1933

PAR

Francis GAZEAU

JURY { MM. BOUGAULT..... *Président.*
 FABRE *Professeur.*
 FLEURY..... *Agrégé.*

R. PICHON ET R. DURAND-AUZIAS

ÉDITEURS

20, rue Soufflot, PARIS (V^e)

1933

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

Administration

MM. P. GUÉRIN, Doyen, O. ✱, ② I.
P. LEBEAU, Assesseur, O. ✱, ② I.
P. DESPORT, Secrétaire, ✱, ② I.

Professeurs

MM. GUÉRIN, O. ✱, ② I. Botanique générale.
BÉHAL, Membre de l'Institut,
G. O. ✱, ② I. Chimie organique.
PERROT, O. ✱, ② I. Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, O. ✱, ② I. Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ② I. Pharmacie chimique.
BOUGAULT, ✱, ② I. Chimie analytique.
GORIS, ✱, ② I. Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. ✱, ② I. Physique.
DAMIENS, ✱, ② I. Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, ② I. Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ② I. Hydrologie et Hygiène.
LUTZ, ✱, ② I. Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ② I. Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ② I. Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ② I.

Professeurs honoraires : MM. DÉLÉPINE, O. ✱, ② I.
GUERBET, O. ✱, ② I.

Chargés de cours

MM. Marc HONNORAT, ✱, ② I. Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, ② I. Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, ② I. Minéralogie.
PICON, ② I. Chimie minérale.
BACH, ② I. Microbiologie.

Agrégés en exercice

MM. DELABY, ✱, ② I.	MM. MASCRÉ, ② I.	MM. BEDEL, ② I.
PICON, ② I.	FLEURY, ② I.	RÉGNIER, ② I.
	BACH, ② I.	

Chefs des travaux pratiques

MM. BEDEL, ② I., agrégé, chargé des T. P. de
1^{re} année Chimie générale.
FLEURY, ② I. et RÉGNIER, ② I., agrégés,
chargés des travaux de Chimie analytique.
SOUÈGES, ② I. Micrographie.
LEROUX, ② I. Physique.
DEVAL, ✱, ② I. Microbiologie.
DELABY, ✱, ② I., PICON, ② I. et
MASCRÉ, ② I., agrégés, chargés des . . . Travaux généraux de 4^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, ② I.



A Monsieur le Professeur BOUGAULT

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A MES PARENTS

INTRODUCTION

Les travaux de Ruhemann et Stapleton ⁽¹⁾, de Baumann ⁽²⁾, de Escales et Baumann ⁽³⁾, et de Bongartz ⁽⁴⁾, ont montré que les thiophénols $\text{HS} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{R}'$, et de même l'acide thioglycolique : $\text{HS} - \text{CH}^2 - \text{COOH}$, peuvent réagir sur les aldéhydes, cétones et acides cétoniques, en donnant des composés d'addition et de substitution.

Dans le cas des acides cétoniques en particulier, ces dérivés ont pour formules générales :

1° Avec les thiophénols $\text{HS} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{R}'$:



2° Avec l'acide thioglycolique $\text{HS} - \text{CH}^2 - \text{COOH}$:



Ces composés ont fait l'objet d'importants travaux de la part de Posner ⁽⁵⁾, qui a étudié leur oxydation en sulfones.

Sur les conseils de M. le Professeur Bougault, nous nous sommes proposé d'utiliser, pour des réactions analogues, la thioglycolanilide

(1) RUHEMANN (S.) et STAPLETON (F.), *Chem. Soc.*, 1900, t. 77, p. 1179.

(2) BAUMANN (E.), B. 1885, t. 18, p. 258 et 883.

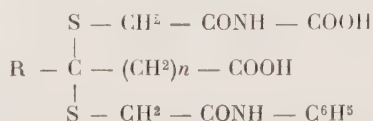
(3) ESCALES (R.) et BAUMANN (E.), B. 1886, t. 19, p. 1787 et 2814.

(4) BONGARTZ (J.), B. 1886, t. 19, p. 1931.

(5) POSNER (Th.), B. 1899, t. 32, p. 2801 et 1901, t. 34, p. 2643.

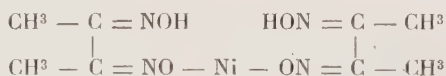
HS — CH² — CONH — C⁶H⁵, découverte en 1898 par Rizzo Niccolo (¹), étudiée par Beckurts et Frerichs (²) en 1902 et surtout par Hamel (³), en 1932.

Nous avons constaté, en effet, que la thioglycolanilide est susceptible de fournir des réactions du même type, en particulier avec les acides cétoniques, en donnant des thioacétals de formule générale :



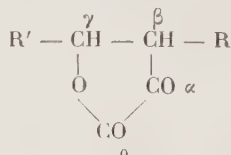
n étant nul dans le cas des acides α -cétoniques.

Nous verrons, dans le cours de ce travail, que, parmi les acides cétoniques essayés, seuls les α -cétoniques ont pu nous donner les composés attendus, et encore ceux-ci sont-ils assez instables. A ce sujet, l'étude de la décomposition spontanée à l'air, du dérivé formé à partir de l'acide pyruvique, nous a fourni un fait très inattendu : *il se forme du diacétyle* CH³ — CO — CO — CH³. Celui-ci a été mis en évidence par une réaction caractéristique : la formation de nickel-diméthylglyoxime :



en présence de solutions de chlorhydrate d'hydroxylamine et de sel de nickel.

Les acides cétoniques ne sont pas les seuls corps à la fois cétone et acide dont les combinaisons avec la thioglycolanilide aient été étudiées, et qui nous aient donné des résultats positifs. Devant l'instabilité des acétals obtenus, nous avons songé à utiliser des corps α -cétoniques particuliers, dérivés des acides précédents par cyclisation ; ce sont les α -oxolactones



(¹) NICCOLO (R.), *Gazz. Chim. Ital.*, 1898, t. 28, p. 356.

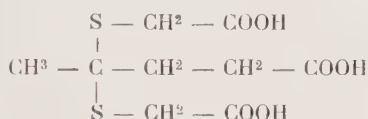
(²) BECKURTS (H.) et FRERICKS (G.), *Journ. für prakt. Chem.*, 1902, t. 66, p. 172.

(³) HAMEL (R.), *Thèse de doctorat de pharmacie*, Paris, 1932.

Elles ont été étudiées surtout par Erlenmeyer en Allemagne ⁽¹⁾, et par Mlle Hemmerlé en France ⁽²⁾.

L'acide lévulique ne s'étant pas combiné à la thioglycolanilide, nous avons été amené à étudier sa combinaison avec l'acide thioglycolique, combinaison dont nous n'avons trouvé aucune mention dans la littérature chimique jusqu'à nos jours.

En 1878, J. Bongartz (*loc. cit.*) avait étudié l'action de l'acide thioglycolique sur quelques aldéhydes, cétones et fort peu d'acides cétoniques. Nous avons répété ces expériences avec l'acide lévulique, et nous avons obtenu le triacide bithioglycolique



Les acides cétoniques utilisés, sauf l'acide pyruvique trouvé dans le commerce, acides pyruvique, phénylpyruvique, benzoyl-propionique, lévulique, ainsi que l' α -oxo- β -phénylbutyrolactone et la thioglycolanilide, ont été préparés par nos soins. Les modes de préparation sont indiqués aux chapitres correspondants.

..

Avant d'aborder l'exposé de ces recherches, nous prions M. le professeur Bougault, qui nous a confié le sujet de ce travail, de bien vouloir accepter nos sentiments de respectueuse et profonde gratitude, pour l'accueil si bienveillant qu'il nous fit dans son laboratoire, et les précieux conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer. Nous sommes heureux de lui témoigner notre affectueux attachement et notre profonde reconnaissance.

Nous présentons à M. le professeur Fabre nos sentiments de respectueuse et profonde gratitude pour avoir bien voulu faire partie du Jury de cette thèse.

Nous prions également M. le professeur agrégé Fleury d'accepter nos vifs sentiments de reconnaissance pour avoir bien voulu faire partie du Jury de cette thèse.

⁽¹⁾ ERLENMEYER (E.), *Liebig's Ann.* 1904, t. 333, p. 163.

⁽²⁾ Mlle HEMMERLÉ (R.), *Thèse de doctorat de pharmacie*, Paris, 1917.

Que M. Cattelain, assistant du Cours de Chimie analytique, veuille bien trouver ici l'expression de nos sentiments de profonde et affectueuse reconnaissance. Nous ne saurions oublier l'intérêt amical dont il nous entoura toujours, et la bienveillance paternelle et inlassable avec laquelle il nous prodigua constamment les enseignements précieux et les conseils judicieux, fruits de sa science du laboratoire.

Nos remerciements vont encore à notre ami Georges Schuster qui, par ses conseils éclairés et sa grande habitude de la manipulation, a contribué à faciliter notre tâche.

Que notre ami Pierre Philippe, à la maîtrise de qui nous devons les clichés microphotographiques qui ornent cette thèse, trouve ici l'expression de notre amicale gratitude.

A nos camarades, dont la cordiale et franche amitié nous a permis de passer des heures si vivantes au laboratoire de chimie analytique, nous adressons nos sentiments bien amicaux.

•

Nous ne saurions oublier que nous avons été aidé dans notre travail par deux subventions allouées sur les fonds du legs Moissan. Qu'il nous soit permis d'adresser ici un hommage respectueux à la mémoire du grand Savant, et nos sincères remerciements au Conseil de la Faculté de Pharmacie.

PLAN

I. *La Thioglycolanilide.*

1^o Préparation.

2^o Dosage.

3^o Action particulière du réactif de Nessler.

A. Acides α -Cétoniques.

II. *Action de la thioglycolanilide sur l'acide pyruvique.*

Acide α -bithioglycolanilidopropionique.

1^o Préparation.

2^o Dosage.

3^o Propriétés.

III. *Action de la thioglycolanilide sur l'acide pyruvique (suite).*

Etude particulière de l'action de l'air sur l'acide bithioglycolanilidopropionique.

IV. *Action de la thioglycolanilide sur l'acide phénylpyruvique*

Acide phénylpyruvique, préparation.

Acide α -bithioglycolanilidophénylpropionique.

1^o Préparation.

2^o Dosage.

3^o Propriétés.

V. *Action de la thioglycolanilide sur l' α -oxo- β -phénylbutyrolactone.*

α -oxo- β -phénylbutyrolactone, préparation.

Combinaisons avec la thioglycolanilide.

a) α -oxo- α -thioglycolanilido- β -phénylbutyrolactone.

Préparation.

Propriétés, dosage.

b) α -bithioglycolanilido- β -phénylbutyrolactone.

Préparation.

Propriétés, dosage.

B. Acides γ -cétoniques.

VI. *Action de la thioglycolanilide sur l'acide benzoylpropionique.*

Acide benzoylpropionique, préparation.

Essais de combinaison.

VII. *Action de la thioglycolanilide sur l'acide lévulique.*

Acide lévulique, préparation.

Essais de combinaison.

VIII. *Action de l'acide thioglycolique sur l'acide lévulique.*

Acide valéro- γ -bithioglycolique.

Préparation.

Propriétés.

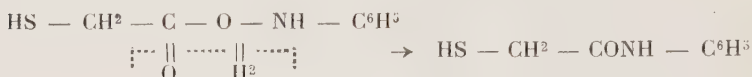
Dosage.

CONCLUSIONS.

CHAPITRE PREMIER

LA THIOLYCOLANILIDE

1° PRÉPARATION. — a) *Principe*. — La thioglycolanilide, amide de l'acide thioglycolique, est le produit de déshydratation, sous l'action de la chaleur, du thioglycolate d'aniline :

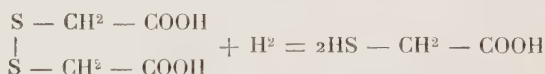


Son obtention nécessite les opérations suivantes :

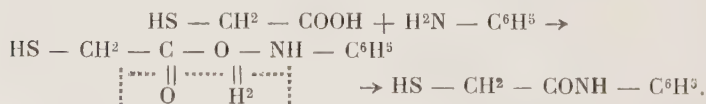
α) Préparation de l'acide dithioglycolique, par action du monochloracétate de sodium sur un polysulfure alcalin (Friedlaender et Chwala) (2) :



β) Préparation de l'acide thioglycolique, par réduction de l'acide dithioglycolique (*loc. cit.*, 2) :



γ) Préparation du thioglycolate d'aniline et sa déshydratation :



(1) HAMEL (R.), *loc. cit.*

(2) FRIEDLAENDER (P.) et CHWALA (A.), *Monatsh. f. Chem.*, 1907, t. 28, p. 247.

b) *Technique.* — Dans un ballon en verre Pyrex de 1.500 cm³, on introduit :

Monosulfure de sodium, Na ² S, 9H ² O	144 gr.
Soufre en fleur	18 gr.
Eau distillée.	25 gr.

On porte à l'ébullition, que l'on maintient jusqu'à dissolution complète. On introduit alors dans la liqueur chaude, et en agitant, une solution de monochloracétate de sodium, obtenue en saturant exactement par de la lessive de soude et en présence d'hélianthine, 120 gr. d'acide monochloracétique dissous dans 600 cm³ d'eau. L'addition de cette solution détermine une forte élévation de température ; la réaction est terminée, en quelques minutes, quand une prise d'essai acidifiée par de l'acide sulfurique 1/2 ne donne plus aucun dégagement d'acide sulfhydrique ni aucun précipité de soufre, ce qui serait l'indice d'une quantité insuffisante d'acide monochloracétique.

On verse alors la solution précédente dans 85 cm³ d'acide sulfurique à 50 o/o en volume. On épuise à plusieurs reprises avec de l'éther. Les liqueurs éthérées, réunies et distillées au bain-marie, abandonnent un résidu sirupeux constitué par de l'acide dithioglycolique, qu'il est parfois difficile de faire cristalliser. Nous avons trouvé préférable de l'employer sirupeux pour la suite des opérations.

L'acide dithioglycolique est dissous dans :

Acide sulfurique (D = 1,85)	35 cm ³
Eau distillée	700 cm ³

quantité nécessaire à son dédoublement.

On ajoute ensuite 200 gr. de poudre de zinc, soit 5 fois la quantité théorique : 41 gr.

La réaction est activée par agitation mécanique ; il faut environ 10 jours.

La liqueur est alors acidifiée par de l'acide sulfurique 1/2, afin de libérer l'acide thioglycolique de son sel de zinc, insoluble et blanc. La réaction est terminée lorsque la liqueur est limpide, avec un dépôt gris noir du zinc en excès.

On épuise à plusieurs reprises avec de l'éther. L'acide impur obtenu après distillation de l'éther (il contient de petites quantités d'acide

dithioglycolique) est distillé sous pression réduite. A 110-115°, sous une pression de 15 mm. environ, il passe un liquide huileux, jaune pâle et d'odeur nauséabonde, qui est l'acide thioglycolique. Dans le ballon, on a un résidu solide d'acide dithioglycolique ; celui-ci ne peut être distillé, même sous pression réduite ; il se décompose dès 140-150°, avec formation de goudrons.

On introduit alors dans un ballon en verre Pyrex, un mélange équimoléculaire d'acide thioglycolique et d'aniline fraîchement distillée (Aniline, P. M. = 97, — acide thioglycolique, P. M. = 92). On chauffe au bain d'huile, pendant 3 heures, à 150°, le ballon surmonté d'un court réfrigérant vertical de Vigreux ; puis, après avoir enlevé celui-ci, pendant 1 heure à 180° (¹).

Le produit, incolore, qui se prend en une masse blanche par refroidissement, est de la thioglycolanilide presque pure (P. F., 109-110°). On la concasse et la conserve sous éther de pétrole pour éviter son oxydation à l'air.

Pour l'obtenir très pure, on la fait recristalliser dans un grand excès d'eau distillée chaude, soigneusement privée d'air par ébullition prolongée ; on obtient alors de fines aiguilles (voir fig. I), fondant à 112°, P. F. instantané au bloc Maquenne.

2° DOSAGE. — Nous avons effectué le dosage de la thioglycolanilide par deux méthodes :

a) Volumétriquement, à l'aide du procédé utilisé par les auteurs : oxydation par l'iode du groupe HS — ;

b) Gravimétriquement, par une méthode dérivant d'un fait auquel les auteurs ne semblent pas avoir prêté attention : l'insolubilité totale, en milieu aqueux, de la dithioglycolanilide provenant de l'oxydation de la thioglycolanilide.

a) *Dosage volumétrique.* — Si l'on verse une solution d'iode dans une solution alcoolique de thioglycolanilide, il y a absorption d'iode, et la réaction est quantitative. L'oxydation est accompagnée d'un précipité de dithioglycolanilide, lent si l'on est en milieu hydroalcoolique peu aqueux, immédiat en milieu fortement aqueux.

Une prise d'essai de 0 gr. 100 environ, est dissoute dans 20 cm³

(¹) G. SCHUSTER, *J. P. C.*, 1933, t. 17, p. 33.

d'alcool à 95°. On y verse un volume connu et en excès d'une solution décimale d'iode. Au bout de 20 minutes de contact, l'excès d'iode est titré à l'aide de la solution décimale d'hyposulfite de sodium.

0 gr. 2265 a consommé 13 cm³ 45 d'iode N/10, ce qui correspond à un P. M. de :

$$\text{P. M.} = \frac{0,2265 \times 10,000}{13,45} = 168,3 \text{ (théorie : 167).}$$

Une deuxième expérience, avec une prise de 0 gr. 1285 et un nombre de 7 cm³ 6 d'iode, donne un P. M. de 169.

b) *Dosage gravimétrique.* — A mesure que se poursuit l'action oxydante de l'iode, la dithioglycolanilide précipite en fins cristaux floconneux (voir fig. II), peu solubles dans l'alcool froid et totalement insolubles dans l'alcool faible et dans l'eau. En ajoutant alors 8 à 10 volumes d'eau à la liqueur que l'on vient de décolorer par l'hyposulfite de sodium, on rend totale la précipitation de la dithioglycolanilide.

2 molécules de thioglycolanilide ($167 \times 2 = 334$), ont donné 1 molécule de dithioglycolanilide (332).

Le creuset de Shoot sur lequel on a recueilli, lavé et séché les cristaux, a subi une augmentation de 0 gr. 2245.

0,2245 de précipité proviennent d'un corps de P. M. de 332,

0,2265 de la prise d'essai, d'un corps de P. M. de $2 \times X$, d'où :

$$X = \frac{332 \times 0,226}{2 \times 0,2245} = 168 \text{ (théorie : 167).}$$

Une seconde expérience, où une prise d'essai de 0,1530 a donné 0 gr. 1500 de précipité, conduit à un P. M. de 169,3.

Les cristaux de dithioglycolanilide, formant un feutrage épais, fondent à 164° au bloc Maquenne.

Ces deux dosages seront utilisés dans la suite du travail, les composés obtenus étant oxydables quantitativement par l'iode en donnant un précipité de dithioglycolanilide, insoluble dans l'eau, et de P. F. 164°.

3° ACTION PARTICULIÈRE DE LA THIOLYCOLANILIDE SUR LE RÉACTIF DE NESSLER. — La thioglycolanilide étant très oxydable, nous avons été amené à étudier son action sur le réactif de Nessler, escomp-

tant une réduction de celui-ci, et partant un mode possible de dosage de l'anilide ou de ses composés.

Nous nous sommes inspiré du travail de Raoul Gros ⁽¹⁾, relatif au dosage des aldéhydes par ce réactif.

La thioglycolanilide, qui est un mercaptan, en présence d'un sel de mercure, donne une combinaison (v. Hamel, *loc. cit.*), que nous nous attendions à voir réduire le réactif de Nessler. *Il n'en a rien été.*

Des essais ont été tentés avec la thioglycolanilide :

— en solution dans l'alcool méthylique, qui n'a aucune action sur le réactif (v. Gros, *loc. cit.*). Nous l'avons nous-même vérifié, à l'aide d'un témoin resté inchangé quatre jours ;

— en solution dans le benzène ;

— et enfin en solution dans l'eau, solution obtenue à l'aide de quelques gouttes de soude diluée.

En aucun cas le précipité formé au contact du réactif de Nessler n'a amené de réduction, même après quatre jours de contact direct.

L'alcool éthylique contenant toujours des aldéhydes, réduit le réactif, et a dans ce cas été écarté comme dissolvant.

Si alors on acidifie la liqueur alcaline, l'addition d'acide chlorhydrique provoque le dégagement de vapeurs nauséabondes, dont l'odeur rappelle celle de l'acide sulfhydrique, et qui noircissent un papier à l'acétate de plomb. Nous avons cherché ce à quoi pouvait être dû ce dégagement.

Un papier à l'acétate de plomb, suspendu dans l'atmosphère d'un flacon de thioglycolanilide, brunit, très lentement, avec le produit vieux de plusieurs mois.

En contact avec l'atmosphère surmontant la thioglycolanilide mouillée d'acide chlorhydrique, même concentré, le papier ne change pas.

Il y a à peine brunissement si l'anilide est en contact avec de la lessive de soude, même pendant quinze jours ; mais, si, au bout de vingt-quatre heures seulement on rend acide une partie de la liqueur précédente, le noircissement a lieu rapidement, en quelques minutes.

En aucun cas l'odeur dégagée n'est celle de l'acide sulfhydrique ; en effet : les vapeurs sont reçues dans de l'eau, elles s'y dissolvent. Pour en accélérer le passage, on fait un entraînement rapide à la

(1) GROS (R.), *Thèse de Doctorat de pharmacie*, Paris, 1924.

vapeur d'eau, de quelques minutes. Si on ajoute au distillat quelques gouttes d'une solution diluée d'iode, il y a absorption; mais il ne se forme pas le louche causé par la précipitation du soufre, comme dans le cas où l'on a des traces d'acide sulfhydrique dissous dans l'eau.

L'addition au distillat de quelques gouttes d'une solution d'acétate de plomb, donne un précipité blanc jaunâtre, qui ne tarde pas à brunir.

En ajoutant quelques gouttes d'une solution d'un sel mercurique, on obtient un précipité blanc et dense, qui ne noircit pas. Il ne peut donc s'agir d'acide sulfhydrique, et nous sommes en présence d'un mercaptan volatile et entraînable par la vapeur d'eau.

L'addition au distillat obtenu précédemment, de quelques gouttes d'une solution diluée de perchlorure de fer, provoque l'apparition d'une coloration verte, fugace (réaction d'Andreach).

En milieu alcalin, quelques gouttes d'une solution très diluée (1/2 o/o) de nitroprussiate de sodium, donnent une coloration rouge sang.

Ces deux réactions sont communes à la fois à l'acide thioglycolique et à la thioglycolanilide; mais l'hypothèse de la présence de cette dernière doit être écartée, car elle n'est ni volatile ni entraînable par la vapeur d'eau (fait mentionné par Hamel et vérifié par nous).

Ayant recueilli, lavé et séché la combinaison mercurique obtenue précédemment, nous y avons dosé le mercure à l'état de sulfure ⁽¹⁾.

Une prise d'essai est traitée par de l'acide chlorhydrique concentré, à l'ébullition, pendant 3 heures. Dans la liqueur étendue d'eau, on fait passer un courant lent d'acide sulfhydrique. Le sulfure de mercure recueilli est lavé à l'eau chargée de gaz sulfhydrique, séché et pesé. Un poids de 0 gr. 6140 de combinaison a donné 0 gr. 4800 de sulfure de mercure, $\text{SHg} = 232$.

Le poids moléculaire, correspondant à 1 atome de mercure est de :

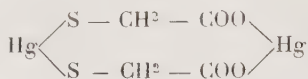
$$\frac{0,6140 \times 232}{0,4800} = 296,5.$$

La combinaison mercurique de l'acide thioglycolique, si on l'écrit :

(1) WEYL, Dunod et Pinat, édit. 1914, t. 1, p. 74.

$\overline{\text{S} - \text{CH}^2 - \text{COOHg}}$, correspondant à 1 Hg, a un P. M. = 290 (trouvé : 296,5).

Si on l'écrit :



correspondant à 2 Hg, elle a un P. M. de 580. Le P. M. trouvé, correspondant à 2 Hg, est de : $296,5 \times 2 = 597$.

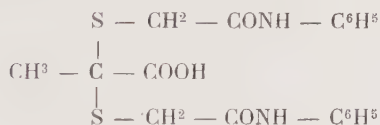
Nous sommes donc en présence d'acide thioglycolique, qui provient vraisemblablement de l'hydrolyse de la thioglycolanilide par la soude du Nessler, et qui a été libéré par l'acide chlorhydrique.

ACIDES α -CÉTONIQUES

CHAPITRE II

ACTION DE LA THIOLYCOLANILIDE SUR L'ACIDE PYRUVIQUE

Acide α -bithioglycolanilidopropionique :



1° PRÉPARATION. — *Principe.* — L'acide α -bithioglycolanilidopropionique s'obtient par l'action de l'acide pyruvique sur la thioglycolanilide, en solution dans l'alcool.

Ce composé, acide, est séparé à l'aide de son sel de sodium, d'où on le précipite rapidement par addition d'un acide.

Les solutions (alcaline et acide) employées seront préparées avec de l'eau distillée soigneusement bouillie, en vue d'éviter l'oxydation par l'air de la thioglycolanilide en dithioglycolanilide, et de même l'oxydation de notre acétal, qui, par une réaction analogue, donne également de la dithioglycolanilide.

Technique. — Une solution de :

Acide pyruvique (1/50 mol.).	1,75 gr.
Alcool à 95°.	5 cm ³

est versée dans une solution de thioglycolanilide en léger excès :

Thioglycolanilide.	7,5 gr.
Alcool à 95°	30 cm ³ ,

Le mélange est recouvert d'une légère couche d'éther de pétrole pour l'isoler du contact de l'air, et abandonnée 12 heures. Cette solution est alors additionnée de :

Ether	100 cm ³
Phénolphtaléine	III gouttes

et additionnée jusqu'à teinte rose d'une solution aqueuse de soude à 5 o/o, 40 cm³ environ sont nécessaires ; cette solution est faite avec de l'eau bouillie.

Dans ces conditions, il se sépare deux couches, la couche inférieure aqueuse, contient le sel de sodium de l'acide α -bithioglycolanilido-propionique. On la décante et la reçoit dans :

Acide chlorhydrique à 30 o/o.	20 cm ³ env.
(Solution faite à l'eau bouillie).	

Il se forme un précipité blanc que l'on filtre aussitôt sur plaque de Büchner ; on le lave rapidement à l'eau distillée bouillie, on entraîne mécaniquement l'eau par déplacement avec de l'éther de pétrole ; on l'essore un instant, on le sèche dans des feuilles de papier filtre, et on le conserve sous éther de pétrole.

2° DÉTERMINATION DU POIDS MOLÉCULAIRE. — Ce thioacétal possède : un groupe carboxyle, pouvant se saturer par de la soude ; deux groupements sulfurés, donc oxydables.

En effet, en présence d'oxydants, tels que l'iode, le perchlorure de fer, il donne, par un processus analogue à celui de l'oxydation de la thioglycolanilide, et comme elle, de la dithioglycolanilide, insoluble en milieu aqueux.

Nous allons essayer de déterminer le poids moléculaire du composé :

- par acidimétrie,
- par oxydation à l'aide d'iode N/10 ;
- et par pesée du précipité de dithioglycolanilide, comme il a été montré au chapitre premier.

a) *Dosage acidimétrique.* — Si nous versons une solution titrée de soude dans une solution alcoolique du thioacétal, en présence d'un indicateur, nous constatons qu'il y a fixation de l'alcali ; cette fixation se fait par le groupe —COOH , mais aussi par le groupement thioglycolanilide ; or, avec aucun des indicateurs employés : hélianthine, β -dinitrophénol, rouge de méthyle, alizarine sulfonate de sodium, tournesol d'orcine et phtaléine du phénol (soit une gamme allant de $\text{pH} = 3$ à $\text{pP} = 7$), nous n'avons pu observer de virage net, nous permettant d'évaluer la quantité de soude décimale consommée par l'acide, tant par titrage direct que par méthode en retour. Cette quantité est toutefois bien supérieure à celle qui correspondrait seul groupement carboxyle.

La tentative de détermination du poids moléculaire par titrage acidimétrique a donc dû être abandonnée.

b) *Dosage par l'iode.* — Pour effectuer l'oxydation du produit par l'iode, on dissout la prise d'essai dans un peu d'alcool à 95° (10 cm^3 environ), et on ajoute une quantité connue et en excès de solution N/10 d'iode, 15 à 20 cm^3 pour une prise de $0,100$ à $0,150 \text{ gr.}$ Il y a absorption d'une partie de l'iode, et il se forme peu à peu un précipité blanc nacré, volumineux et pailleté, de dithioglycolanilide.

Après un temps de contact de 20 minutes, l'excès d'iode est titré à l'aide de la solution décimale d'hyposulfite de sodium. Le temps de contact, 20 minutes, a été reconnu par Hamel (déjà cité), nécessaire et suffisant pour oxyder la thioglycolanilide et les composés obtenus par lui. Nous avons reconnu que ce temps était également nécessaire pour que soit complète l'oxydation de notre acide bithiosubstitué.

Les données précédentes nous permettent le calcul du poids moléculaire. Deux groupements thioglycolanilide demandent deux atomes d'iode pour être transformés en une molécule de dithioglycolanilide (¹), par conséquent, il faudra deux atomes d'iode par molécule de l'acide bithioglycolanilidopropionique. L'oxydation ayant été faite avec une solution décimale, une molécule du composé sera oxydée par $2 \times 10.000 \text{ cm}^3$ de cette solution.

(¹) KLASSON (P.) et CARLSON (T.), B. 1906, t. 39, p. 738.

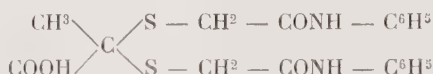
Le nombre exprimant le P. M. du produit sera donné par la formule :

$$\text{P. M.} = \frac{p \times 20.000}{n},$$

p étant le poids de la prise d'essai,

n , le nombre de centimètres cubes ayant oxydé les p gr.

Nous avons obtenu des nombres variant de 399 à 408, théorie : 404 pour



	p	$n \text{ cm}^3 \text{ I N}/10$	P. M. trouvé :
1 ^o	0,1250	6,2	403
2 ^o	0,1240	6,2	399
3 ^o	0,1445	7,15	408

c) *Pesée de la dithioglycolanilide*. — Au mélange résultant du dosage précédent, nous ajoutons 8 à 10 volumes d'eau, pour rendre totalement insoluble le précipité formé; nous le recueillons sur un creuset de Shoot taré et le lavons à l'eau; après dessiccation à l'étuve à 100° et refroidissement à l'exsiccateur, le creuset est pesé. Le calcul du poids moléculaire par cette méthode fournit des résultats en tous points comparables à ceux donnés par le dosage à l'iode.

Le rapport des poids moléculaires (332 pour la thioglycolanilide et X cherché), est égal à celui des poids de la prise d'essai et du précipité recueilli; on a la relation :

$$\frac{\text{P. M. X}}{\text{P. M. dithio}} = \frac{p \text{ prise d'essai}}{p' \text{ précipité}}$$

1^o $p = 0,125$, $p' = 0,104$, $\text{P. M.} = \frac{332 \times 0,125}{0,104} = 399.$

2^o $p = 0,1545$, $p' = 0,1180$, $\text{P. M.} = \frac{332 \times 0,1545}{0,1180} = 406$

(théorie : 404).

3^o PROPRIÉTÉS. — C'est un corps blanc nacré, qui fond à 116°, P. F. instantané au bloc Maquenne.

Il se présente au microscope en aiguilles prismatiques, s'irradiant autour d'un point central (voir fig. III).

Il est très soluble dans l'alcool, éthylique et méthylique, soluble

dans l'éther, peu dans le benzène froid, mais bien à chaud, soluble dans le chloroforme, insoluble dans l'éther de pétrole et dans l'eau.

Il est acide mais ne peut être dosé acidimétriquement pour les raisons exposées plus haut.

Il est oxydable par l'iode, le perchlorure de fer, le permanganate de potassium, en donnant dans tous les cas de la dithioglycolanilide insoluble et qui fond à 164°. De plus, il est oxydable par l'air en présence d'eau en donnant également de la dithioglycolanilide, que le milieu soit neutre, acide ou alcalin,

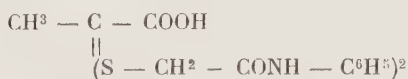
A sec, il se décompose spontanément à l'air ; l'étude de cette décomposition fait l'objet du chapitre III.

CHAPITRE III

ACTION DE LA THIOGLYCOLANILIDE SUR L'ACIDE PYRUVIQUE (*Suite*).

Instabilité à l'air de l'acide α -bithioglycolanilidopropionique.

Le thioacétal



obtenu au chapitre précédent par action de la thioglycolanilide sur l'acide pyruvique, est très instable; il doit être conservé sous éther de pétrole.

Lorsqu'il est au contact de l'air, nous constatons qu'il perd une partie de son poids, et que cette perte semble totale à partir de quarante-huit heures.

Si on abandonne dans un cristalliseur un poids p de produit à la température du laboratoire, au bout de quelques heures (2 à 4), on constate que ce poids est devenu p' , inférieur à p , en même temps qu'il se dégage du gaz carbonique. Ramenée à une molécule, la perte de poids est voisine de 44, c'est-à-dire le poids d'une molécule de gaz carbonique. Le poids moléculaire du produit résiduel calculé par : $\frac{404 \times p'}{p}$ est trouvé voisin de 360, et vérifié exact par les dosages conjugués de l'oxydation à l'iode et pesée de la dithioglycolanilide. $404 - 360 = 44$.

Au bout de quarante-huit heures environ, le poids p' est devenu p'' , encore plus faible, et correspond à un poids moléculaire voisin de 334, c'est-à-dire voisin du poids de deux molécules de thioglycolanilide : $2 \times 167 = 334$.

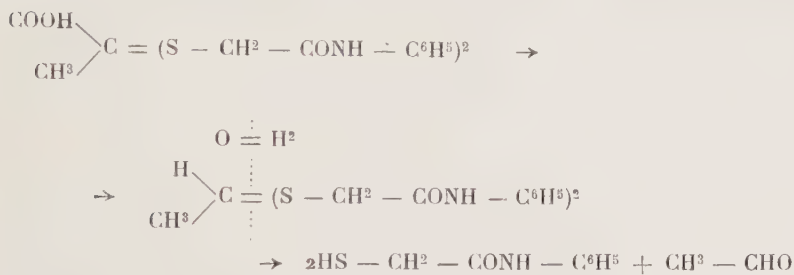
0 gr. 1740 sont devenus 0 gr. 1445, d'où :

$$P. M. = \frac{404 \times 0,1445}{0,1740} = 335.$$

Et surtout, l'analyse du produit résiduel montre que l'on est bien en présence de thioglycolanilide pure (voir p. 20).

Il semblerait donc qu'à l'air, l'acide bithiosubstitué se décomposerait en donnant lieu d'abord à un départ de gaz carbonique, puis un départ du reste de la molécule propionique laissant finalement deux molécules de thioglycolanilide.

Nous pouvons imaginer un mode de décomposition tel que celui-ci :



avec l'aldéhyde acétique qui s'évapore.

..

La mise en évidence du départ de l'anhydride carbonique s'effectue de la façon suivante :

Une prise d'essai exactement pesée est étalée dans une nacelle tarée et placée dans un tube horizontal de gros diamètre, entre deux tampons de coton. Un courant d'air, provoqué par l'écoulement goutte à goutte de l'eau contenue dans un récipient, circule lentement sur le produit, après être passé au préalable dans un tube garni de morceaux de potasse ; on constate qu'il est bien privé du gaz carbonique qu'il contenait, en le faisant barboter dans un tube à eau de baryte, qui reste limpide. Après avoir balayé le produit, il barbote bulle à bulle dans un second tube à eau de baryte ; il se forme bientôt un louche, puis un précipité blanc. Ce précipité est du carbonate de baryum : une parcelle lavée fait effervescence avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué.

Au bout de deux jours, le poids du contenu de la nacelle est devenu égal à celui de la thioglycolanilide contenue dans la prise d'essai :

poids du contenu de la nacelle avant l'expérience.	0 gr. 1740
poids du contenu après	0 gr. 1440
poids théorique de thioglycolanilide contenue dans la prise d'essai	0 gr. 1439

Ce produit est de la thioglycolanilide :

il fond à 112°;

le dosage volumétrique à l'iode accuse une consommation de 8 cm³ 7 de solution N/10 d'iode, ce qui correspond à un P. M. de 166, calculé pour un atome d'iode (théorie : 167);

le creuset où l'on a recueilli la dithioglycolanilide a subi une augmentation de poids de 0 gr. 1445, correspondant à un P. M. de 167,5 (théorie : 167).

Nous sommes donc bien en présence de thioglycolanilide pure.

..

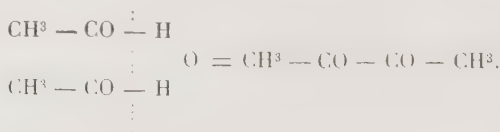
Après avoir montré le départ du gaz carbonique dans la décomposition de la molécule propionique, nous avons essayé de mettre en évidence celui de l'aldéhyde acétique supposée se former.

Nous avons employé pour cela un appareil identique au précédent : de l'air, ayant baigné le produit, passe dans du réactif de Nessler ; il en amènera la rapide réduction s'il s'est dégagé de l'aldéhyde.

De l'air, débarrassé des vapeurs ammoniacales pouvant être contenues dans l'atmosphère du laboratoire, par contact avec de l'acide sulfurique, barbote dans un tube à réactif de Nessler qui sert de témoin. Il circule ensuite lentement sur le produit, et passe dans un second barboteur à Nessler : *on n'obtient pas de réduction*, mais il y a formation d'un *précipité jaune caractéristique des cétones*.

Quel peut être le corps cétonique qui s'est formé à partir de l'aldéhyde acétique ?

On peut songer que l'aldéhyde, à l'état naissant a subi une oxydation portant sur deux molécules, et donné la butadione-2-3, ou diacétyle : $\text{CH}^3 - \text{CO} - \text{CO} - \text{CH}^3$:



La combinaison mercuro-cétonique formée dans le réactif de Nessler, recueillie et lavée, puis décomposée par de l'acide chlorhydrique dilué, va régénérer le corps cétonique qui lui a donné naissance. Si celui-ci est du diacétyle, il donnera, avec une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'un sel de nickel, le précipité rose caractéristique de nickel-diméthyl-glyoxime :



Cette réaction, caractéristique, est très sensible, ainsi que l'ont montré MM. Vizern et Guillot ⁽¹⁾, recherchant de petites quantités de cette cétone ajoutée frauduleusement au beurre comme arôme artificiel.

Ces auteurs ont montré que le diacétyle résistait à l'entraînement par la vapeur d'eau, et que pour le caractériser, on devait l'entraîner par des vapeurs d'alcool, puis chasser l'excès d'alcool afin d'obtenir la combinaison.

Une autre cause d'insuccès peut provenir de l'emploi de solutions trop concentrées en nickel, dans quel cas la combinaison ne se forme pas. Une solution à 1/500 de sel (azotate ou sulfate) convient parfaitement.

1 gr. environ du précipité mercuro-cétonique est recueilli et lavé ; on y ajoute :

Acide chlorhydrique 1/2.	1 cm ³
Alcool à 95°	10 cm ³

On distille rapidement et on reçoit dans :

Solution de nickel à 1/500	1 cm ³
Solution de chlorhydrate d'hydroxylamine 1/10.	1 cm ³
Acétate de sodium en excès.	environ 1 gr.

Le liquide, placé dans une capsule sur le bain-marie pour chasser la presque totalité de l'alcool, est concentré jusqu'à 3 cm³. On observe une coloration rose ; après un repos de 12 heures, on a un précipité rose, la nickel-diméthylglyoxime.

Pour hâter la décomposition de l'acétal, nous avons essayé de

(1) VIZERN et GUILLOT, *Ann. fals. fraudes*, 1932, t. 25, p. 459.

chauffer légèrement, vers 50 ou 60°, le tube horizontal contenant le produit abandonné à sa décomposition spontanée. Mais, au lieu de voir se former dans le réactif de Nessler le précipité jaune cétonique, nous avons observé une réduction du réactif. On peut admettre que, à chaud, l'aldéhyde très volatile a été immédiatement entraînée par le courant d'air vers le réactif sans s'être transformée en diacétyle (?).

..

Ce mode de décomposition à froid en anhydride carbonique et corps cétonique, semble être une décomposition normale et spontanée, mais très lente, de l'acide pyruvique exposé à l'air.

Une expérience analogue aux précédentes, et répétée avec de l'acide pyruvique seul, a montré un dégagement lent d'anhydride carbonique, rendu visible par l'eau de baryte, et la formation dans le réactif de Nessler, d'un précipité cétonique jaune, au bout de huit à dix jours environ. Or l'acide pyruvique ne donne avec le réactif aucun précipité, même après contact prolongé.

Quelques renseignements trouvés au sujet du diacétyle semblent justifier l'obtention assez inattendue de ce composé dans notre cas :

Hans Hofer ⁽¹⁾, prépare le diacétyle par électrolyse du pyruvate de sodium ;

Ciamician et Silber ⁽²⁾, en constatant la formation par l'action de la lumière sur l'acétone et l'alcool, « probablement », disent ces auteurs, « par l'intermédiaire de l'aldéhyde acétique » qu'ils ont constaté se former.

⁽¹⁾ HOFER (H.), B. 1900, t. 32, p. 650.

⁽²⁾ CIAMICIAN (P.) et SILBER (P.), B. 1911, t. 44, p. 1282.

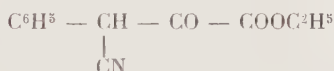
CHAPITRE IV

ACTION DE LA THIOGLYCOLANILIDE SUR L'ACIDE PHÉNYLPYRUVIQUE

1° Acide phénylpyruvique.

PRÉPARATION. — D'après les indications premières d'Erlenmeyer, en 1892 puis en 1904 ⁽¹⁾ et les modifications apportées en 1914 par M. le Professeur Bougault ⁽²⁾, Mlle Hemmerlé a mis au point, en 1917 ⁽³⁾, une méthode pratique de préparation de l'acide phénylpyruvique.

L'acide pyruvique, $C^6H^5 - CH^2 - CO - COOH$, s'obtient par l'hydrolyse, à l'aide d'acide sulfurique concentré, de l'éther éthylique de l'acide phénylpyruvique α -cyané :



Nous avons d'abord préparé celui-ci en condensant, à molécules égales, du cyanure de benzyle et de l'oxalate d'éthyle, à l'aide d'alcoolate de sodium en solution alcoolique. Le mélange est refroidi dans de la glace pilée afin d'éviter tout échauffement.

Nous avons opéré sur 1/5 de molécule, soit

Cyanure de benzyle	23 gr. 4
Oxalate neutre d'éthyle	29 gr. 2

La solution d'alcoolate indiquée par l'auteur :

Sodium	4 gr. 6
Alcool absolu	50 cm ³

(¹) ERLENMEYER (E.), *Liebigs Ann.*, 1892, t. 271, p. 172 et 1904, t. 333, p. 225.

(²) BOUGAULT (J.), *J. P. C.*, 1914, 7^e série, t. 10, p. 302.

(³) Mlle HEMMERLÉ (R.), *Thèse de doctorat de pharmacie*, Paris, 1917.

n'est liquide qu'à la température du bain-marie ; or, on doit la mêler à un mélange refroidi ; en portant de 50 à 80 cm³ la quantité d'alcool absolu, on a une solution d'alcoolade fluide à la température ordinaire, ce qui est d'un emploi bien préférable, et qui ne modifie en rien la marche de l'opération ni les résultats.

Au bout de 24 heures de contact, le mélange est versé dans de l'acide chlorhydrique faible :

Acide chlorhydrique (D = 1,17).	50 cm ³
Eau distillée.	300 cm ³

Le nitrile précipité est recueilli, lavé et séché.

Pour en effectuer l'hydrolyse, on le dissout dans de l'acide sulfurique concentré :

Nitrile	20 gr.
Acide sulfurique (D = 1,84).	50 cm ³

Au bout d'une heure environ, l'hydrolyse est terminée ; on coule alors dans :

Eau froide	400 cm ³
------------	---------------------

Une précipitation s'amorce bientôt, qui dure 24 heures, avec dégagement de gaz carbonique ; c'est de l'acide phénylpyruvique impur.

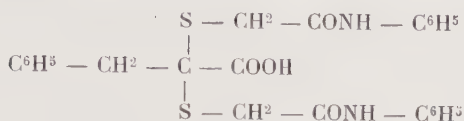
Comme il est assez instable, il doit être conservé à l'état de sel de sodium. L'acide impur, dissous dans de l'alcool à 95° (la quantité importe peu, le sel de Na y étant insoluble), est saturé exactement par de la lessive de soude en présence de phtaléine comme indicateur. Le virage étant difficile à saisir, on le dépasse et on revient en milieu légèrement acide par de l'acide acétique, qui ne décompose pas le phénylpyruvate. Celui-ci, insoluble dans l'alcool, se précipite bientôt. On le recueille au bout de 48 heures et on le lave à l'alcool jusqu'à ce qu'il soit parfaitement blanc (les lavages se font sans perte).

Pour obtenir l'acide pur, on décompose rapidement, à chaud, le sel de sodium par de l'acide chlorhydrique :

phénylpyruvate de sodium.	3 gr.
ClH concentré	10 cm ³
eau distillée	10 cm ³

L'acide se précipite en cristaux blancs ; on les essore et les sèche rapidement, et on les utilise immédiatement. Sinon, on peut les conserver momentanément sous éther de pétrole.

2^o Acide bithioglycolanilidophénylpropionique.



a) *Préparation.* — La méthode suivie est celle qui nous a permis la préparation de l'acétal dérivé de l'acide pyruvique (chap. II).

Une légère modification a été apportée en ce qui concerne la précipitation de l'acide de sa combinaison alcaline : l'acide chlorhydrique est remplacé par de l'acide acétique ; celui-ci en effet décompose le sel alcalin de l'acétal thioglycolique et laisse inaltéré le phénylpyruvate alcalin.

Dans une fiole d'Erlenmeyer nous avons mélangé les deux solutions suivantes :

acide phénylpyruvique.	2 gr.
alcool à 95°	10 cm ³

et

thioglycolanilide	3 gr. 5
alcool à 95°	10 cm ³

Le mélange, recouvert d'une légère couche d'éther de pétrole, est laissé en repos 12 à 24 heures.

On ajoute alors :

éther	80 cm ³
phénolphtaléine (sol. 1/100 ^e).	111 gouttes

puis, jusqu'à teinte rose et en agitant :

solution de soude à 5 o/o d'eau bouillie . . .	50 cm ³ environ
--	----------------------------

On laisse reposer quelques instants dans une ampoule à robinet. Les liquides se séparent nettement ; la couche inférieure, alcaline, est soutirée et reçue dans une solution d'acide acétique diluée à 1/3. Il se forme aussitôt un trouble, et il se rassemble une huile qui surnage. Décantée, elle ne tarde pas à cristalliser, mais elle jaunit, cependant que l'on perçoit nettement l'odeur d'aldéhyde benzoïque.

En triturant la masse pâteuse jaune avec quelques gouttes de ben-

zène où se dissout d'abord l'aldéhyde benzoïque, on obtient le thioacétal très blanc; mais immédiatement on doit le placer sous éther de pétrole, car il se décompose très rapidement à l'air.

b) *Dosage*. — Nous avons effectué le dosage du thioacétal volumétriquement et gravimétriquement, en utilisant les propriétés essentielles du groupement thioglycolanilide :

oxydabilité par l'iode,
formation de dithioglycolanilide.

La molécule possède un groupe carboxyle, mais en essayant le dosage acidimétrique nous nous sommes heurtés aux mêmes impossibilités que celles rencontrées au chapitre II (page 15), et nous avons abandonné cet essai.

α) *Dosage volumétrique, oxydation par l'iode*. — Dans les conditions où l'on opère, l'iode n'a aucune action sur l'acide phénylpyruvique; une faible absorption a lieu en présence d'un bicarbonate alcalin, ce qui n'est pas notre cas, et à la longue.

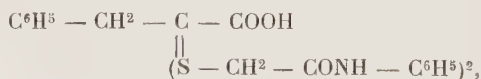
Une prise d'essai de 0 gr. 1695 est dissoute dans 20 cm³ d'alcool à 95°; on y ajoute 30 cm³ de solution décimale d'iode, et au bout de 20 minutes, on titre l'excès d'iode à l'aide de la solution d'hyposulfite.

7 cm³ 5 d'iode N/10 ont été consommés.

Le poids moléculaire, calculé pour 2 atomes d'iode, est de :

$$P. M. = \frac{0,1695 \times 20.000}{7,15} = 474,0.$$

Le chiffre théorique pour :



est de 480.

β) *Dosage gravimétrique, pesée de la dithioglycolanilide*. — Le creuset de Shoot sur lequel on a recueilli, lavé, séché et pesé la dithioglycolanilide provenant de l'oxydation de la pesée précédente, a subi une augmentation de 0 gr. 1180.

Le chiffre théorique de dithioglycolanilide correspondant à la prise d'essai est de : 0,1172.

Le poids moléculaire trouvé est de :

$$P. M. = \frac{332 \times 0,1695}{0,1180} = 476,8 \text{ (théorie : 480).}$$

c) *Propriétés.* — Le produit est constitué par de fins cristaux, prismatiques, groupés en arborescences (voir fig. IV).

Il fond à 117°-118° au bloc Maquenne.

Il est soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone; peu dans le benzène; insoluble dans l'eau et l'éther de pétrole.

Il est très instable; même sous éther de pétrole, il se décompose assez vite (12-15 jours), en donnant des masses pâteuses, jaune verdâtre, à forte odeur d'aldéhyde benzoïque. Celle-ci fut en effet caractérisée par :

réduction du réactif de Nessler ;

formation d'une combinaison bisulfite ;

formation d'une semicarbazone, qui fond à 214°.

Mlle Hemmerlé a constaté la décomposition spontanée à l'air de l'acide phénylpyruvique avec formation d'aldéhyde benzoïque et d'acide oxalique.

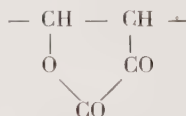
CHAPITRE V

ACTION DE LA THIOGLYCOLANILIDE SUR L' α -OXO- β -PHÉNYLBUTYROLACTONE

Nous avons vu, par les chapitres précédents, combien étaient instables les acétals résultant de l'action de la thioglycolanilide sur les acides α -cétoniques.

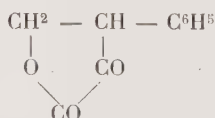
Sur les conseils de M. le professeur Bougault, nous avons cherché à utiliser des corps α -cétoniques particuliers, et nous avons songé aux α -oxo-lactones, où la fonction acide est dissimulée par lactonisation.

Ces corps, étudiés surtout par Erlenmeyer en Allemagne ⁽¹⁾, et par Mlle Hemmerlé en France ⁽²⁾, possèdent le noyau :



On les obtient principalement par condensation de l'acide phénylpyruvique avec les aldéhydes, surtout les aldéhydes cycliques. Avec les aldéhydes acycliques, en effet, Mlle Hemmerlé n'a pu obtenir d'oxolactone qu'avec la seule aldéhyde formique.

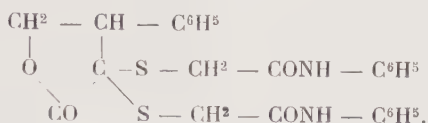
C'est l' α -oxo- β -phénylbutyrolactone :



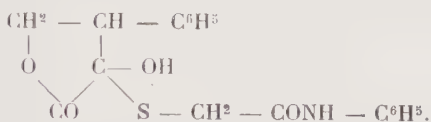
⁽¹⁾ E. ERLENMEYER, *Liebigs Ann.*, 1904, t. 333, p. 228.

⁽²⁾ Mlle HEMMERLÉ, *Thèse de doctorat de pharmacie*, Paris, 1917.

Comme nous pouvions nous y attendre, cette oxolactone nous a donné, par action de la thioglycolanilide, un dérivé dithiosubstitué, de formule :



Mais nous avons obtenu en même temps un dérivé monothioglycolanilidique, de formule :



Nous allons étudier successivement ces deux composés ; après avoir exposé la préparation de l'oxolactone.

A. — α -oxo- β -phénylbutyrolactone.

PRÉPARATION (thèse Hemmerlé, p. 41). — Nous avons chauffé pendant deux heures au bain-marie bouillant un ballon contenant :

phénylpyruvate de sodium.	5 gr.
eau distillée	10 cm ³
acide chlorhydrique (D = 1,17)	5 cm ³
formol à 40 p. 100 (solution commerciale). . .	5 cm ³

Il se forme des cristaux que l'on recueille après refroidissement. On les lave à l'eau, et on les fait recristalliser dans l'alcool à 95° bouillant. On obtient ainsi des cristaux courts et trapus, qui rappellent l'hyposulfite de sodium.

Ils fondent à 202° instantané, au bloc Maquenne.

B. — Combinaison avec la thioglycolanilide.

La méthode d'obtention des composés thioglycolanilidiques a dans ce cas été modifiée assez profondément, celle employée aux chapitres II et IV ne nous ayant pas donné de bons résultats.

Nous avons remarqué que l'oxolactone et la thioglycolanilide,

solubles dans l'acétone, y restent dissoutes lorsqu'on ajoute à la solution acétonique, un, deux, et même trois volumes d'eau. Nous pouvions penser que les thioacétals, s'ils se formaient, seraient moins solubles dans l'acétone aqueuse, ce qui fut constaté en effet.

On mêle les deux solutions acétoniques :

oxo-phénylbutyrolactone	3 gr. 5
acétone	30 cm ³

et

thioglycolanilide	6 gr. 5
acétone	30 cm ³

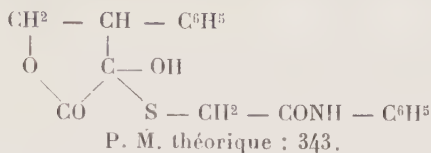
On laisse en repos 12 à 24 heures.

On ajoute alors de l'eau, par portions, jusqu'à trouble ; un volume est suffisant. Une cristallisation s'amorce bientôt, qu'on laisse se continuer 6 heures. On recueille les cristaux, les essore à la trompe, et les sèche rapidement à l'étuve à 80°, puis dans le vide sulfurique. On a ainsi environ 5 grammes de produit brut, mélange des deux acétals.

Nous avons pu les séparer, assez difficilement d'abord, par cristallisations successives dans l'alcool à 95°. Une fois en leur possession, nous avons cherché un moyen plus pratique pour les séparer par la suite. Ils sont solubles dans le benzène, solubles dans l'alcool fort ; mais, si l'on diminue le degré alcoolique, le dérivé dithio est encore soluble dans l'alcool faible, alors que le dérivé monothio ne l'est plus.

Le mélange brut des cristaux obtenu dans la précipitation aqueuse de la solution acétonique est dissous dans du benzène additionné d'une quantité connue d'alcool à 95°. Après dissolution, on ajoute la quantité calculée d'eau pour faire de l'alcool à 35° environ. On mêle doucement en retournant plusieurs fois et lentement l'ampoule où l'on a effectué le mélange, afin d'éviter une émulsion du benzène dans le liquide aqueux, et on laisse reposer. Il se sépare deux couches : la couche hydroalcoolique inférieure contient le dérivé dithio, la couche benzénique surnageante, le dérivé monothio et une partie du dérivé dithio.

a. — α -oxy- α -thioglycolanilido- β -phénylbutyrolactone.



Le mélange brut des cristaux obtenu dans la précipitation par l'eau de la solution acétonique primitive, est dissous dans alcool + benzène :

mélange brut des cristaux	5 gr.
alcool à 95°	40 cm ³
benzène	30 cm ³

on y ajoute :

eau distillée bouillie	92 cm ³
----------------------------------	--------------------

quantité calculée pour amener le degré alcoolique à 35° environ. On mêle doucement et on laisse reposer. On décante la solution benzénique, on la dessèche sur du sulfate de sodium anhydre, et on la concentre. Les cristaux qui se forment sont recueillis et purifiés par une nouvelle cristallisation dans le benzène bouillant. Les petites quantités de composé dithio restent dans les eaux-mères.

Les cristaux obtenus sont solubles dans l'acétone, le benzène, l'alcool ; presque insolubles dans l'éther (de même que l'oxolactone qui leur a donné naissance), et insolubles dans l'eau.

Le point de fusion, pris au bloc Maquenne, est de 139-140°.

La cristallisation provenant d'une goutte de la solution benzénique placée sur une lamelle de verre, se présente au microscope sous forme de petits prismes groupés en arborescences.

Ce composé est stable, il se conserve à l'air sans la moindre altération.

Il absorbe de l'iode et donne le précipité caractéristique de dithioglycolanilide. Un essai effectué sur l'oxolactone initiale, montre qu'elle n'en absorbe pas ; une faible absorption a lieu en plusieurs heures et en présence de bicarbonate alcalin, conditions différentes de celles où nous opérons : absence de bicarbonate alcalin et temps de contact de 20 minutes.

Nous avons fait la détermination du poids moléculaire du composé par les deux méthodes :

Oxydation par l'iode ;

Pesée du précipité formé.

α) *Oxydation par l'iode*. — Une prise d'essai de 0 gr. 2740 a exigé 8 cm³ 5 de solution N/10 d'iode.

1 atome d'iode, soit 1 groupement thioglycolanilide, correspondant à 1 molécule du produit, le P. M. sera :

$$\text{P. M.} = \frac{0,2740 \times 10.000}{8,05} = 340,3 \text{ (théorie : 343).}$$

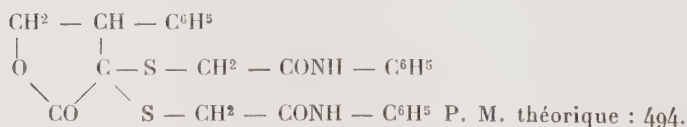
β) *Pesée de la dithioglycolanilide*. — Le précipité de dithioglycolanilide formé pendant l'oxydation précédente, rendu total par addition d'eau, et recueilli sur un creuset de Shoot taré, est lavé, séché et pesé. On obtient un poids de dithioglycolanilide égal à 0 gr. 1335. Le point de fusion en est trouvé égal à 164°.

Prise d'essai	0,2740
Quantité trouvée de dithioglycolanilide.	0,1335
Quantité théorique	0,1326

1 molécule de la monothiolactone donnant 1/2 molécule de dithioglycolanilide, on a :

$$\text{P. M.} = \frac{332 \times 0,2740}{0,1335} = 340,6 \text{ (théorie : 343).}$$

b) α -bithioglycolanilido- β -phénylbutyrolactone.



Reprenons l'ampoule où nous avons effectué la séparation des deux composés mono et bithioglycolanilidiques, par partage entre benzène et alcool faible ; nous avons vu que la couche benzénique nous donnait la monothio-lactone (voir p. 30).

La solution alcoolique faible, soutirée de l'ampoule à décanter, est concentrée légèrement sur le bain-marie. Par refroidissement, il se

forme des flocons d'aiguilles très fines que l'on recueille et purifie par cristallisation dans l'alcool à 60°. On a ainsi des cristaux qui fondent à 104°, P. F. instantané.

Ce composé est soluble dans l'alcool, l'acétone, le benzène ; presque insoluble dans l'éther, et totalement insoluble dans l'eau.

Il est aussi stable que le dérivé mono, et se conserve à l'air sans la moindre altération.

Il absorbe de l'iode et donne le précipité, floconneux et caractéristique, de dithioglycolanilide (P. F. : 164).

Le poids moléculaire a été déterminé par :

Oxydation par l'iode ;

Pesée de la dithioglycolanilide.

α) *Oxydation par l'iode.* — Une prise d'essai de 0 gr. 1845 a consommé 7 cm³ 40 de solution N/10 d'iode.

A 1 atome d'iode il correspond un poids moléculaire de :

$$\frac{0,1845 \times 10.000}{7,4} = 249,3,$$

et à 2 atomes, un P. M. de 498,6 (théorie : 494).

β) *Pesée de la dithioglycolanilide.* — Le creuset où l'on a recueilli le précipité a subi après dessiccation une augmentation de poids de 0 gr. 1260.

La quantité théorique de dithioglycolanilide correspondant à la prise d'essai est de 0,1240.

Prise d'essai.	0,1845
Quantité trouvée de dithioglycolanilide . .	0,1260
Quantité théorique.	0,1240

1 molécule du produit donnant 1 molécule de dithioglycolanilide, on a :

$$P. M. = \frac{332 \times 0,1845}{0,1260} = 486,7 \text{ (théorie : 494).}$$

ACIDES γ -CÉTONIQUES

CHAPITRE VI

ACTION DE LA THIOGLYCOLANILIDE SUR L'ACIDE BENZOYLPROPIONIQUE

1° Acide benzoylpropionique.

PRÉPARATION. — En 1898, Fittig ⁽¹⁾, a montré que l'amide phényl- α -oxycrotonique, $C^6H^5 - CH = CH - CHOH - CONH^2$, par ébullition avec de l'acide chlorhydrique, subit, en même temps que l'hydrolyse du groupe amide, une isomérisation en un acide γ -cétonique, qui est l'acide benzoylpropionique, $C^6H^5 - CO - CH^2 - CH^2 - COOH$.

Nous avons alors préparé l'amide phényl- α -oxycrotonique, d'après les indications données par M. le professeur Bougault ⁽²⁾, et l'avons hydrolysée par l'acide chlorhydrique.

Dans un ballon refroidi par de la glace, on place :

aldéhyde cinnamique	80 gr.
éther anhydre	80 gr.
cyanure de potassium	60 gr.

Le cyanure doit être bien sec, titrant 99 p. 100 et être exempt de cyanates.

On y verse lentement, à l'aide d'un entonnoir à robinet, 60 cm³ d'acide chlorhydrique pur, $D = 1,17$.

⁽¹⁾ FITTIG (R.), *Liebig's Ann.*, 1898, t. 299, p. 10.

⁽²⁾ BOUGAULT (J.), *J. P. C.*, 1912, t. 6, p. 406.

On laisse le nitrile se former pendant 3 à 4 heures. On enlève avec de l'eau le chlorure de sodium qui s'est formé et on dessèche la solution étherée contenant le nitrile sur du chlorure de calcium.

On la refroidit soigneusement, et on y verse goutte à goutte le mélange refroidi :

acide sulfurique ($D = 1,85$) 40 gr.

acide chlorhydrique ($D = 1,17$) 250 gr.

La température ne doit pas dépasser 8° à 10° .

Au bout de quelques heures, deux à trois, on coule dans de l'eau, un litre environ. L'amide cristallise. On la purifie par dissolution dans l'eau bouillante.

Par une ébullition pendant 3 heures, de l'amide avec une solution d'acide chlorhydrique à 15 p. 100, l'hydrolyse et l'isomérisation ont eu lieu. Par refroidissement, l'acide cristallise, déjà pur. Une nouvelle cristallisation dans l'eau bouillante donne de belles aiguilles, fondant à 116° .

2° Essais de combinaison.

Les essais de formation de l'acétal son restés infructueux. Nous n'avons obtenu aucune combinaison, à chaud ou à froid, en milieu alcoolique, étheré ou acétonique.

CHAPITRE VII

ACTION DE LA THIOGLYCOLANILIDE SUR L'ACIDE LÉVULIQUE

1^o Acide lévulique.

PRÉPARATION. — L'acide lévulique, ou γ -oxopentanoïque, $\text{CH}^3 - \text{CO} - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{COOH}$ peut s'extraire des produits d'hydrolyse du saccharose ⁽¹⁾, ou bien se préparer synthétiquement à l'aide de dérivés organo-zinciques ⁽²⁾.

C'est par le premier procédé que nous avons préparé l'acide dont nous avons besoin.

Un ballon contenant :

saccharose	500 gr.
ClH concentré	250 cm ³
eau distillée.	1000 cm ³

est chauffé au bain-marie bouillant pendant 6 heures.

La liqueur, brune et à forte odeur de caramel, débarrassée des flocons noirs formés pendant la chauffe, est concentrée au demi environ sur le bain-marie. Après refroidissement, on l'épuise un grand nombre de fois par de petites quantités d'éther, que l'on réunit et évapore. Le résidu est distillé sous pression réduite. De 145° à 155°, sous 15 mm. environ, il passe un produit sirupeux, à odeur de caramel, qui, redistillé sous la même pression, passe à 148°-150°, et cristallise en tablettes carrées.

Ces cristaux sont très hygroscopiques ; secs ils fondent à 32°.

Nous avons fait la semi-carbazone qui fond à 187°, [M. Blaise (*loc. cit.*)].

(1) NEUGEBAUER (Ed. Ludw.), *Liebig's Ann.*, 1885, t. 27, p. 99.

(2) BLAISE (E. E.), *Bull. Soc. Chim.*, 1899, t. 21, p. 649.

2° Essais de préparation de l'acétal.

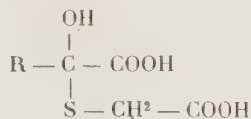
Par les méthodes que nous avons employées avec les acides pyruvique et phénylpyruvique, nous n'avons obtenu aucun résultat positif. Il en a été de même en essayant de faire la combinaison dans la glace ou sur le bain-marie bouillant, ou en employant comme milieu l'acétone ou l'éther.

CHAPITRE VIII

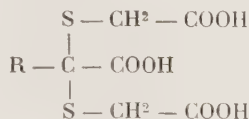
ACTION DE L'ACIDE THIOGLYCOLIQUE SUR L'ACIDE LÉVULIQUE

En 1898, J. Bongartz ⁽¹⁾, a montré que si l'on mélange de l'acide thioglycolique avec de l'acide pyruvique, on constate une forte élévation de température suivie bientôt de la formation d'un précipité cristallisé. Cette réaction a été répétée fructueusement par cet auteur sur quelques autres acides α -cétoniques.

Les cristaux formés, extrêmement peu solubles dans l'éther, sont constitués par le diacide monothioglycolique :



En opérant à la température du bain-marie, et en présence d'un déshydratant, gaz chlorhydrique desséché, ou chlorure de zinc anhydre, le même auteur montre la formation du triacide bithioglycolique :

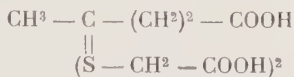


très peu soluble dans l'éther et dans l'eau, alors que les constituants le sont énormément.

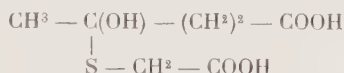
Nous avons répété ces expériences avec l'acide lévulique, acide γ -cétonique, préparé comme il a été indiqué au chapitre VII.

(1) BONGARTZ (J.), *loc. cit.*

Mais à notre étonnement nous avons uniquement obtenu le triacide bithioglycolique :

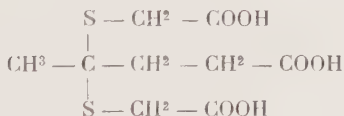


et pas du tout du diacide monothioglycolique qui aurait pour formule :



En laissant en contact une semaine et en flacon bien sec, de l'acide lévulique et de l'acide thioglycolique desséchés, il s'est formé de petites quantités d'un produit blanc, finement cristallisé, qui devait être identifié comme étant le triacide bithioglycolique, et non le diacide monothioglycolique, que Bongartz obtenait de cette façon dans le cas des acides α -cétoniques. Cette différence dans la manière de réagir de l'acide lévulique tient probablement à la place en γ de la fonction cétone.

Triacide bithioglycolique.



1^o PRÉPARATION. — Ce composé s'obtient :

- à froid à la longue, par action directe des composants ;
- à chaud immédiatement, en présence d'un déshydratant.

On place dans un récipient :

acide lévulique sec	2 gr. 3
acide thioglycolique sec	3 gr. 6
chlorure de zinc sec.	1 gr. environ

On chauffe un quart d'heure au bain-marie bouillant. Tout se prend en une masse cristallisée blanche. On reprend par de l'acide chlorhydrique dilué, 10 p. 100 environ, pour éliminer les constituants qui n'auraient pas réagi, et le chlorure de zinc qui, avec de l'eau pure donnerait de l'oxychlorure insoluble. On lave alors abondamment les

cristaux que l'eau ne dissout pas, et on les fait recristalliser dans de l'alcool à 95°.

2° PROPRIÉTÉS. — Ce sont des cristaux tabulaires très minces (voir fig. VI).

Ils fondent à 166°, P. F. instantané au bloc Maquenne.

Ils sont solubles dans l'alcool, le benzène, mais totalement insolubles dans l'éther et dans l'eau.

Ils ont une réaction acide; ils absorbent de la soude. Le groupement thioglycolanilide, amphotère, étant absent, la consommation de soude sera due uniquement aux groupements — COOH, et sera vraisemblablement totale. Un dosage acidimétrique du composé sera donc possible.

D'autre part le groupe — SH est oxydé par l'iode, et la réaction est quantitative.

3° DOSAGE. — a) *Dosage acidimétrique.* — Une prise d'essai de 0 gr. 2910, dissoute dans 15 cm³ d'alcool à 95°, est saturée à l'aide d'une solution de soude décimormale, en présence de phtaléine du du phénol.

31 cm³ 6 ont été versés.

Le poids moléculaire, correspondant à 1 « acidité » sera :

$$P. M. = \frac{0,2910 \times 10\ 000}{31,6} = 92,1 \text{ (théorie pour 1 « acidité » : 94)}$$

et pour 3 « acidités » :

$$276,3 \text{ (théorie : 282).}$$

b) *Dosage iodométrique.* — L'oxydation par l'iode a été effectuée soit à la suite du dosage précédent, soit en oxydant directement le tri-acide saturé par du bicarbonate de potasse.

L'iode est laissé en contact 20 minutes, comme dans le cas de la thioglycolanilide ou de ses composés; on a soin de revenir en milieu acide par de l'acide chlorhydrique avant d'ajouter l'hyposulfite.

Une prise d'essai de 0 gr. 1565, en contact 20 minutes avec 20 cm³ de solution N/10 d'iode, en a consommé 10 cm³ 5.

Le poids moléculaire correspondant à 1 atome d'iode, et partant à 1 groupe — SH, est de :

$$\text{P. M.} = \frac{0,1565 \times 10.000}{10,5} = 149,0$$

et à 2 atomes :

$$290,0 \text{ (théorie : 282).}$$

Une seconde expérience, avec une prise d'essai de 0 gr. 3420 et une quantité d'iode consommée de 25 cm³ 5, conduit à un poids moléculaire de : 270,2.

CONCLUSIONS

Les recherches que nous venons d'exposer nous ont conduit aux résultats suivants :

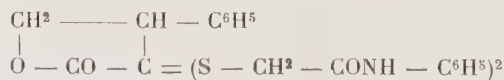
1° Les acides α -cétoniques donnent avec la thioglycolanilide des thiocétals essentiellement oxydables.

Les oxydants enlèvent le groupement thioglycolanilide de la molécule en donnant de la dithioglycolanilide cristallisée qui fond à 164°.

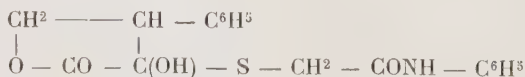
2° Le premier terme de la série que nous avons étudié, l'acide α -bithioglycolanilido-propionique, se décompose spontanément à l'air d'une façon très particulière. Parmi les produits de la décomposition nous avons caractérisé de la thioglycolanilide et du diacétyle. Celui-ci a été mis en évidence, par une réaction caractéristique : la formation de la Nickel-diméthylglyoxime.

3° Nous avons obtenu des dérivés thioglycolaniliques très stables, avec des corps α -cétoniques particuliers, les α -oxo-lactones, où la fonction acide est dissimulée par lactonisation.

Dans le cas de l' α -oxo- β -phénylbutyrolactone, nous avons obtenu le thiocétal attendu :



qui fond à 104°, et de plus, un composé d'addition, monothioglycolique de formule :



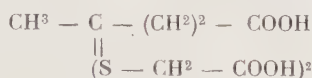
et qui fond à 139°-140°.

Ces deux composés sont très stables vis-à-vis de l'air.

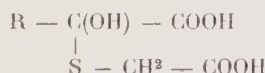
Seuls, les oxydants en séparent les groupes thioglycolanilide sous forme de dithioglycolanilide.

4^o Les acides γ -cétoniques ne nous ont donné avec la thioglycolanilide que des résultats négatifs.

5^o La constatation ci-dessus nous a amené à étudier l'action, sur l'acide lévulique, de l'acide thioglycolique. La combinaison se fait très facilement et *totale*ment. On obtient directement le triacide bithioglycolique :



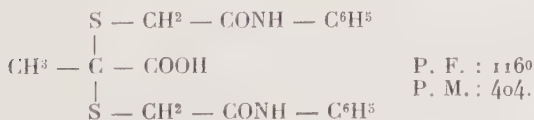
qui fond à 166^o, sans qu'il se forme aucunement le composé d'addition que l'on obtient d'abord avec les acides α -cétoniques, le diacide monothioglycolique :



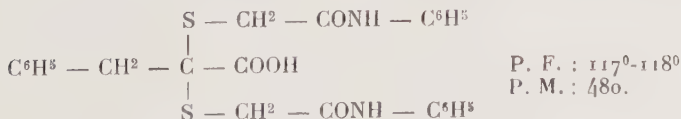
..

Les composés nouveaux préparés au cours de ce travail sont les suivants :

I. — Acide α -bithioglycolanilido-propionique :



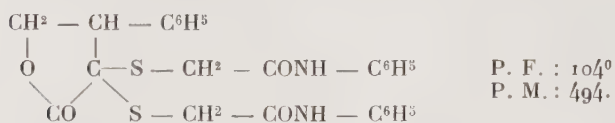
II. — Acide α -bithioglycolanilido-phénylpropionique :



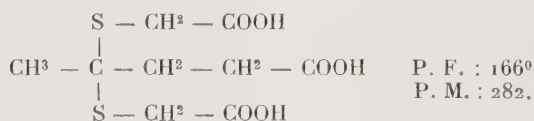
III. — α -oxy- α -thioglycolanilido- β -phénylbutyrolactone :

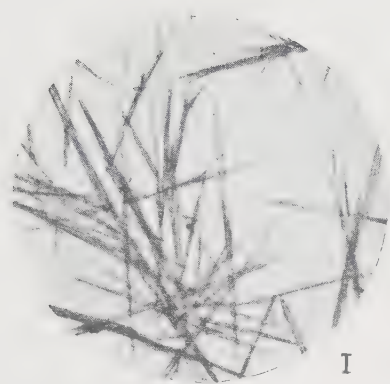


IV. — α -bithioglycolanilido- β -phénylbutyrolactone :

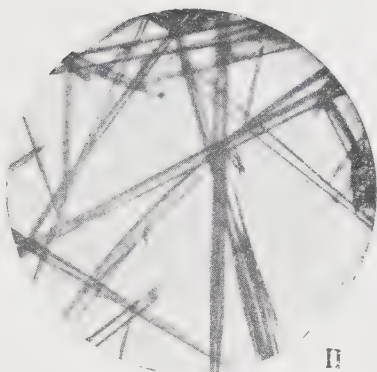


V. — Triacide valéro- γ -bithioglycolique :

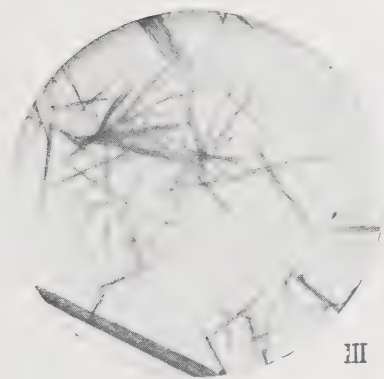




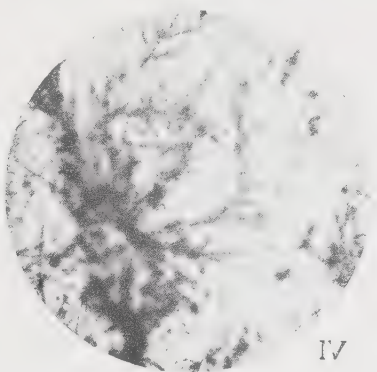
I



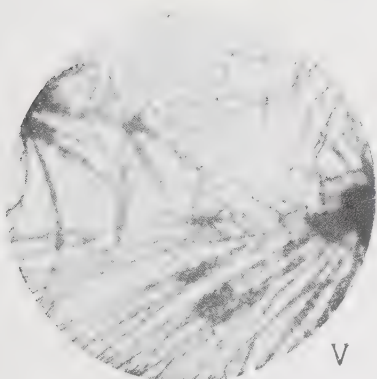
II



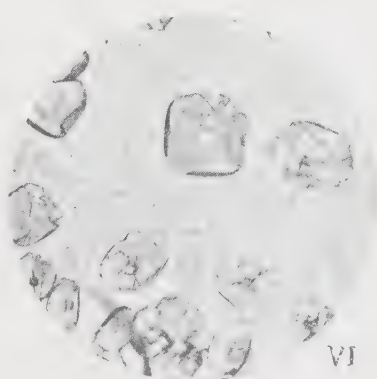
III



IV



V



VI

- I. Thioglycolanilide.
 II. Dithioglycolanilide.
 III. Acide α -bithioglycolanilidopropionique.
 IV. Acide α -bithioglycolanilidophénylpropionique.
 V. α -bithioglycolanilido- β -phénylbutyrolactone.
 VI. Acide valéro- γ -bithioglycolique.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- I. BAUMANN (E.). — Über Abkömmlinge der Brenztraubensäure. *B.*, 1885, t. XVIII, pp. 258-267.
- II. BAUMANN (E.). — Ueber Verbindungen der Aldehyde, Ketone und Ketonsäuren. *B.*, 1885, t. XVIII, pp. 883-893.
- III. BECKURTS (H.) et FRERICKS (G.). — Beiträge zur Kenntnis der Rhodanes-sisäuren und der Thio-oxylfettsäureanilide. *Journ. für prakt. Chem.*, 1902, t. LXVI (neue folge), pp. 172-193.
- IV. BLAISE (E. E.). — Nouvelle synthèse de l'acide lévulique. *Bull. Soc. Chim. Paris*, 3^e série, 1899, t. XXI, pp. 647-650.
- V. BONGARTZ (J.). — Ueber Verbindungen der Aldehyde, Ketone und Ketosäuren mit der Thio-glycolsäure und Thioacetsäure. *B.*, 1886, t. XIX, pp. 1931-1935.
- VI. BOUGAULT (J.). — Isomérisation des acides α -hydroxylés- β - γ -non saturés en acides γ -cétoniques. *J. P. C.*, 7^e série, 1912, t. VI, pp. 406-409.
- VII. BOUGAULT (J.). — Sur le processus de la saponification des nitriles et des éthers par l'acide sulfurique concentré. *J. P. C.*, 7^e série, 1914, t. X, pp. 297-310.
- VIII. CIAMICIAN (G.) et SILBER (P.). — Chemische Lichtwirkungen, *B.*, 1911, t. XLIV, pp. 1280-1289.
- IX. ERLMEYER (E.). — Zur Kenntnis der Phenylbrenztraubensäure und der Phenylglycidsäure. *Liebig's Ann.*, 1892, t. CCLXXI, pp. 137-180.
- X. ERLMEYER (E.). — Ueber α -Ketonsäuren und ihre Umwanlungen. *Liebig's Ann.*, 1904, t. CCCXXXIII, pp. 160-227.
- XI. ERLMEYER (E.). — α -oxolactone und ihre Umwanlungsproducte. *Liebigs' Ann.*, 1904, t. CCCXXXIII, pp. 228-268.
- XII. ESCALES (R.) et BAUMANN (E.). — Ueber verbindungen des Phenylmercaptans mit Ketonsäuren. *B.*, 1886, t. XIX, pp. 1787-1796.
- XIII. ESCALES (R.) et BAUMANN (E.). — Ueber eine Disulfone. *B.*, 1886, t. XIX, pp. 2814-2818.
- XIV. FITTIG (P.). — Ueber Umlagerungen bei den ungesättigten Säuren. *Liebigs' Ann.*, 1898, t. CCXCIX, pp. 1-66.
- XV. FRIEDLAENDER (P.) et CHWALA (A.). — Ueber Arylthioglycolsäuren. *Monatsh. für Chem.*, 1907, t. XXVIII, pp. 247-280.
- XVI. GROS (R.). — Sur quelques applications du dosage du réactif de Nessler. *Thèse de Doctorat de Pharmacie*, Paris, 1924.
- XVII. HAMEL (R.). — Contribution à l'identification des acides arsini-

- ques, des chlorures et des oxydes d'arsines. *Thèse de Doctorat de Pharmacie*, Paris, 1932.
- XXVIII. HEMMERLÉ (Mlle R.). — Sur l'acide phénylpyruvique. *Thèse de Doctorat de Pharmacie*, Paris, 1917.
- XIX. HOFER (H.). — Electrosynthese von Diketonen und Ketonen. *B.*, 1900, t. XXXIII, pp. 650-657.
- XX. KLASSON (P.) et CARLSON (T.). — Ueber die Volumetrische Bestimmung von Organischen Sulfhydraten und Thiosäuren. *B.*, 1906, t. XXXIX, pp. 738-742.
- XXI. NEUGEBAUER (E. L.). — Ueber den Aethylesther und das Amid der Normal- γ -oxyvaleriansäure. *Liebig's Ann*, 1885, t. CCXXVII, pp. 97-107.
- XXII. NICCOLO (R.). — Sopra i cosidetti acidi feniltioindantoinici. *Gazz. Chem. Ital.*, 1898, t. XXVIII, pp. 356-369.
- XXIII. POSNER (Th.). — Zur Kenntnis der Disulfone. Die Mercaptole und Disulfone der Ketosäuren und die aus denselben entstehende ungesättigten, schwefelhaltigen Säuren. *B.*, 1899, t. XXXII, pp. 2801-2815.
- XXIV. POSNER (Th.). — Zur Kenntnis der Disulfone. Weitere Mitteilungen über die Mercaptole und Disulfone der Keton säuren und die aus denselben entstehenden schwefelhaltigen Säuren. *B.*, 1901, t. XXXIV, pp. 2643-2673.
- XXV. RUHEMANN (S.) et STAPLETON (H. E.). — Condensation of phenols with Esthers of the Acetylenic Series (Part. III). *Chem. Soc*, 1900, t. LXXVII, pp. 1179-1185.
- XXVI. SCHUSTER (G.). — Contribution à l'étude de quelques arylarsinites de thioglycolanilide et de leurs complexes mercuriques. *J. P. C.*, 7^e série, 1933, t. XVII, pp. 28-43.
- XXVII. VIZERN et GUILLOT. — Sur la recherche du Diacétyle dans les matières alimentaires. *Ann. fals. fraudes*, 1932, t. XXVI, p. 459.
- XXVIII. WEIL (T.). — *Méthodes de la Chimie*. Dunod et Pinat, éd., Paris, 1914, t. I, p. 74.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1
PLAN	4
CHAPITRE PREMIER. — LA THIOGLYCOLANILIDE	6
1 ^o Préparation	6
2 ^o Dosage	8
3 ^o Action sur le réactif de Nessler	9
CHAPITRE II. — ACTION DE LA THIOGLYCOLANILIDE SUR L'ACIDE PYRUVIQUE	13
Acide α -bithioglycolanilidopropionique	13
1 ^o Préparation	13
2 ^o Détermination du poids moléculaire	14
3 ^o Propriétés	16
CHAPITRE III. — ACTION DE LA THIOGLYCOLANILIDE SUR L'ACIDE PYRUVIQUE (suite)	18
Instabilité à l'air de l'acide α -bithioglycolanilidopropionique	18
CHAPITRE IV. — ACTION DE LA THIOGLYCOLANILIDE SUR L'ACIDE PHÉNYLPY- RUVIQUE	23
1 ^o Acide phénylpyruvique	23
2 ^o Acide bithioglycolanilidophénylpropionique	25
a) Préparation	25
b) Dosage	26
c) Propriétés	27
CHAPITRE V. — ACTION DE LA THIOGLYCOLANILIDE SUR L' α -OXO- β -PHÉNYLBUTY- ROLACTONE	28
α -OXO- β -phénylbutyrolactone	29

	Pages
α -oxy- α -thioglycolanilido- β -phénylbutyrolactone	31
α -bithioglycolanilido- β -phénylbutyrolactone	32
 CHAPITRE VI. — ACTION DE LA THIOGLYCOLANILIDE SUR L'ACIDE BENZOYLPRO- PIONIQUE.	 34
1 ^o Acide benzoylpropionique	34
2 ^o Essais de combinaison	35
 CHAPITRE VII. — ACTION DE LA THIOGLYCOLANILIDE SUR L'ACIDE LÉVULIQUE.	 36
1 ^o Acide lévulique.	36
2 ^o Essais de préparation de l'acétal	37
 CHAPITRE VIII. — ACTION DE L'ACIDE THIOGLYCOLIQUE SUR L'ACIDE LÉVULI- QUE	 38
Triacide bithioglycolique	39
1 ^o Préparation	39
2 ^o Propriétés	40
3 ^o Dosage	40
 CONCLUSIONS	 42
 INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	 45

Vu : *Le Président,*
J. BOUGAULT.

Vu : *Le Doyen de la Faculté,*
PAUL GUÉRIN.

Vu ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

